

Aus der I. Inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses
Berlin-Neukölln
Direktor: Prof. Dr. K. Holldack

Nonnensausen bei der Osteodystrophia Deformans

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Klaus Voges
aus Vallstedt

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses
Berlin-Neukölln

Direktor: Prof. Dr. K. Holldack

Nonnensausen bei der Osteodystrophia Deformans

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Klaus Voges

aus Vallstedt

Referent: Prof. Dr. K. Holldack
Korreferent: Prof. Dr. M. Schwab



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 2.7.1976

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. EINLEITUNG	1
II. FRAGESTELLUNG	2
III. METHODE UND MATERIAL	2
IV. ERGEBNISSE	10
V. DISKUSSION	17
VI. ZUSAMMENFASSUNG	29
VII. LITERATURÜBERSICHT	30

I. EINLEITUNG

Bei einer 67-jährigen, weitgehend beschwerdefreien Patientin mit stark erhöhter alkalischer Phosphatase im Serum wurde ein kontinuierliches Geräusch über den Inneren Jugularvenen festgestellt. In der Literatur werden die Geräusche der Jugularvenen, welche besonders deutlich am sitzenden Patienten wahrgenommen werden, als "Nonnensausen" beschrieben, das sich herleitet vom Summen des Kreisels, der "Nonne". (19) Während bei Kindern dieses Geräusch häufig zu hören ist, tritt es bei den Erwachsenen seltener auf, und es müssen in diesen Fällen hämodynamische Kreislaufveränderungen angenommen werden.

Vorausgegangen war eine röntgenologische Untersuchung des Skeletts, da wegen der erhöhten alkalische Phosphatasewerte der Verdacht auf Knochenmetastasen eines vor zwei Jahren durch Uterusextirpation entfernten Gebärmutterkarzinoms bestand, welcher sich jedoch nicht bestätigte; es fiel indessen ein ausgedehnter Morbus Paget (Osteodystrophia oder Ostitis deformans) des Hirnschädels auf. Da die Jugularvenen das Gebiet des erkrankten Hirnschädels drainieren, erhebt sich die Frage nach möglichen Zusammenhängen zwischen den Geräuschphänomenen einerseits und den Schädelknochenveränderungen andererseits.

Unseres Wissens ist in bisherigen Veröffentlichungen darüber noch nicht berichtet worden.

II. FRAGESTELLUNG

Es ergibt sich daher die Fragestellung, ob das beobachtbare Nonnensausen auf eine veränderte Hämodynamik bei der Osteodystrophia deformans des Schädels zurückzuführen ist.

III. METHODE UND MATERIAL

1. Erhebung der Anamnese und des klinischen Befunds

Anamnese und Befund wurden einen Tag nach der Entdeckung des Nonnensausens, am 1.11.1973 erhoben. Laborwerte, ophthalmologischer und audiometrischer Befund wurden dem Krankenblatt der Patientin entnommen.

2. Röntgenologische Diagnose

Die Diagnose des Morbus Paget erfolgte anhand einer antero-posterioren und einer lateralen Röntgenaufnahme des gesamten Schädels. (Abb. 1 und 2)

3. Auskultation

Der Auskultationsbefund wurde mit dem von HOLLDACK und SCHIFFNER entwickelten elektronischen Stethoskop mit der Markenbezeichnung "Stethophon" erhoben. Dieses Verstärkerstethoskop ist mit einer Diskriminatorschaltung ausgestattet, einem nichtlinearen Verstärkerelement, das Geräusche größerer Intensität nur wenig, Geräusche kleinerer Intensität hochgradig verstärkt, so daß der sogenannte Täubungseffekt weitgehend ausgeschaltet werden kann. (21, 22) Das Geräusch war aber laut genug, daß es auch mit einem guten Schlauchstethoskop gehört werden konnte.

4. Phonokardiographische Aufzeichnung

Die phonokardiographische Aufzeichnung der Geräusche wurde mit Hilfe eines 6-fach Direktschreibers der Fa. Schwarzer durchgeführt. Das von uns gewählte Programm ermöglichte die simultane Registrierung von vier Schallkurven, die von zwei Kristallmikrophonen gleichen Frequenzgangs aufgenommen wurden, der Ableitung II des Extremitäten-Ekgs und des Sphygmogramms der Arteria carotis communis. Die Kanäle 1 - 4 schrieben die Schallkurven in den Frequenzgängen m_2 und m_1 , Kanal 5 schrieb das Ekg, Kanal 6 das Sphygmogramm.

In der ersten Versuchsanordnung wurden die beiden Jugularvenen synchron registriert, wobei die Mikrophone über den Fossae supraclaviculares, den Stellen der größten Geräuschintensität, angebracht wurden. Gleichzeitig wurde das Sphygmogramm der Arteria carotis communis registriert. Der Papiervorschub betrug hierbei 100 mm/sec. (Abb. 3)

In einer zweiten Versuchsanordnung trat zur Registrierung des Venengeräusches der einen Seite die Registrierung des Herzschalls der gleichen Seite über der Herzbasis, im 2. Intercostalraum, 2 cm von der Medianlinie, ($2L_2^{+}$) hinzu. Papiervorschub: 100 mm/sec. (Abb. 4)

Die Versuchsreihe wurde durch den sogenannten Nitroversuch abgeschlossen: Die Patientin inhalierte für einige Sekunden Amylnitrit, und sofort anschließend wurden die Geräusche über den Fossae supraclaviculares intermittierend über einen Zeitraum von 3 Minuten registriert. Hierbei betrug der Papiervorschub 25 mm/sec.

⁺) Diese Abkürzung entspricht den Vorschlägen der Nomenklaturkommission des Research-Committees der International Heart Association. Vorsitzender: K. HOLLDACK



Abb. 1



Abb.2

Abb.1 und 2:

Röntgenaufnahmen des Schädels in zwei Ebenen

Während der phonokardiographischen Untersuchungen lag die Patientin mit halb aufgerichtetem Oberkörper auf dem Untersuchungsbett.

5. Katheterisierung der rechten Vena iugularis interna und des rechten Vorhofs

Mit Hilfe eines Armvenenkatheters wurde unter Röntgenkontrolle der Druck in der rechten Vena iugularis interna, etwa 6 cm oberhalb ihrer Einmündung in die Vena brachiocephalica, und im rechten Vorhof gemessen, gleichzeitig wurde hierbei Blut zur Bestimmung der Sauerstoffspannung entnommen.

Die Messung der Venendrucke erfolgte mit einem STETHAM-Element und wurde auf einen Druckschreiber unter gleichzeitiger Registrierung des Extremitäten-Ekgs mit der Markenbezeichnung "Cardiophysiopan" der Fa. Philips gegeben. (Abb. 5)

Die Sauerstoffbestimmung wurde mit einem halbautomatischen Blutgasanalysator mit der Markenbezeichnung "Coorning LL" der Fa. Vogel vorgenommen.

Legende zu Abb. 3

Phonokardiogramm des rechten und des linken Bulbus iugularis.

Sphygmogramm der rechten Arteria carotis communis.

Kanal 1 und 2:	rechter Bulbus iugularis
Kanal 3 und 4:	linker Bulbus iugularis
Mikrophonauflagestellen:	rechte und linke Fossa supraclavicularis
Frequenzgänge:	m_2 und m_1
Kanal 5:	Ableitung II des Extremitäten-Ekgs
Kanal 6:	Karotissphygmogramm Abnahmestelle: rechte A. carotis communis, 1 cm unterhalb ihrer Aufgabelung
Papiervorschub:	100 mm/sec.

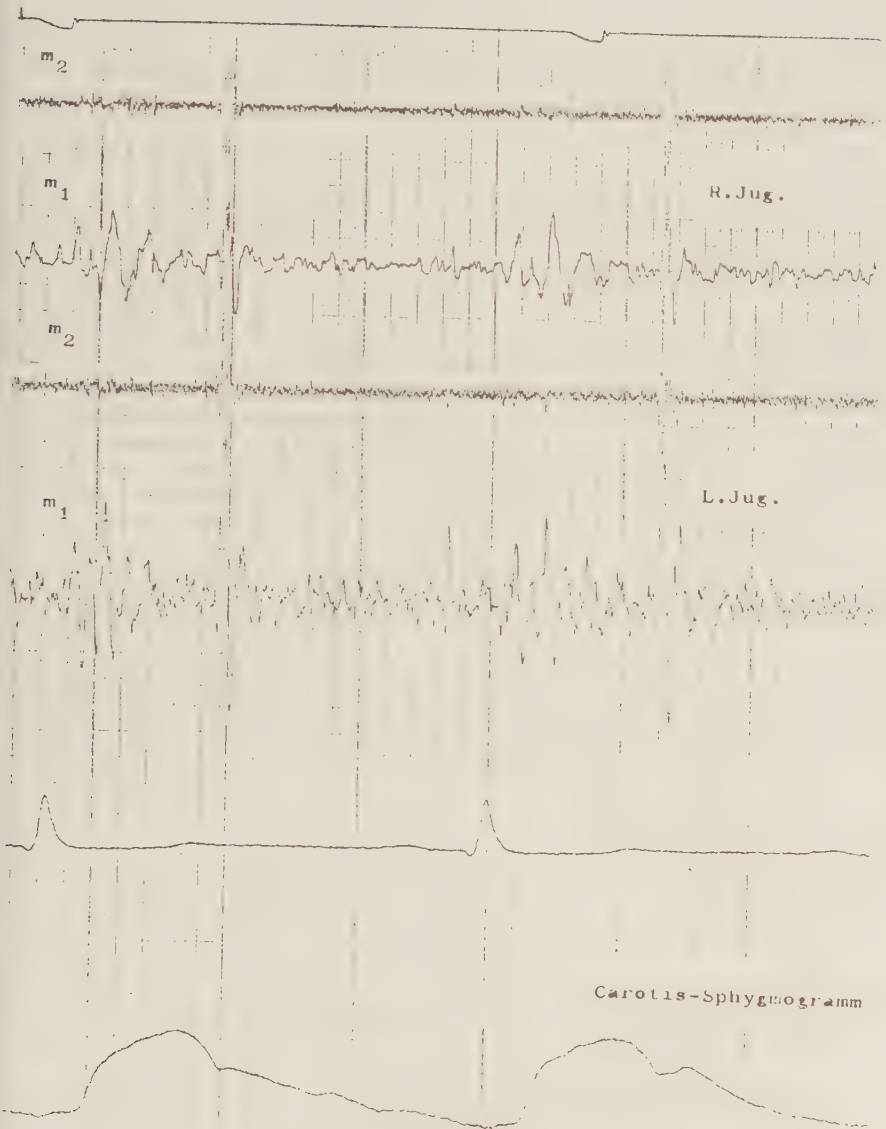


Abb. 3

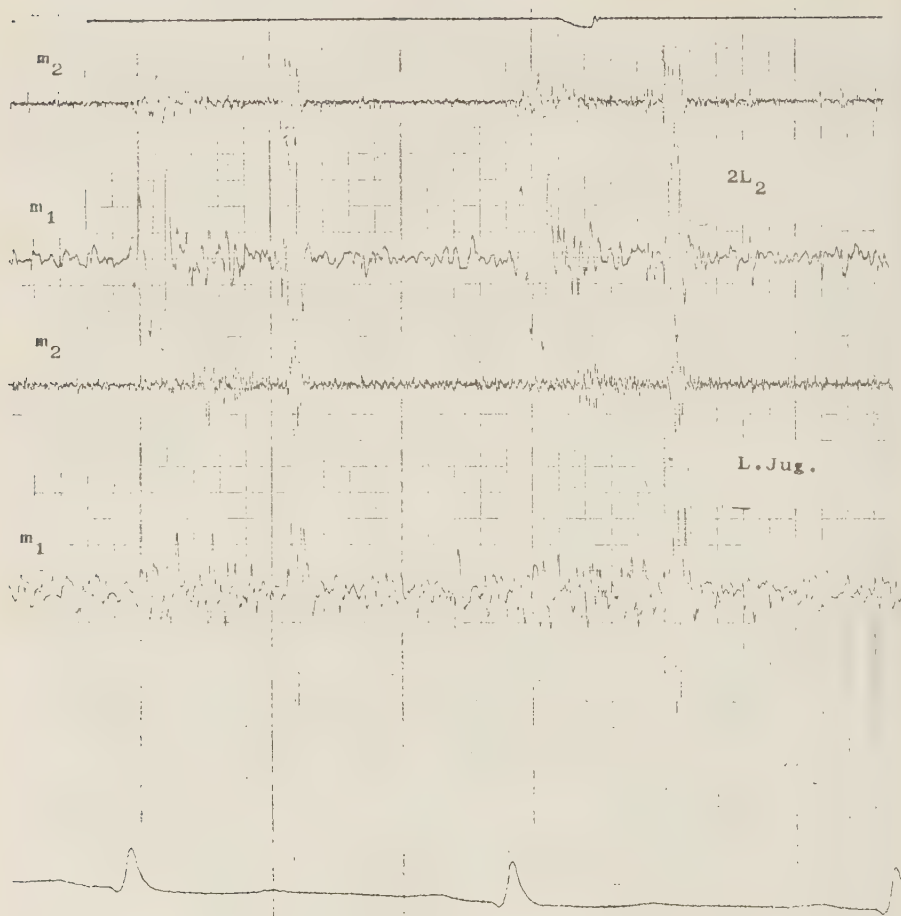


Abb. 4

Abb.4:

Phonokardiogramm der linken Herzbasis und des linken
Bulbus iugularis.

Kanal 1 und 2: linke Herzbasis,
Mikrophonauflagestelle: 2L₂
Frequenzgänge: m₂ und m₁

Kanal 3 und 4: linker Bulbus iugularis,
Mikrophonauflagestelle: linke Fossa
supraclavicularis
Frequenzgänge: m₂ und m₁

Kanal 5:
Ableitung II des Extremitäten - Ekg
Papiervorschub: 100 mm/sec.

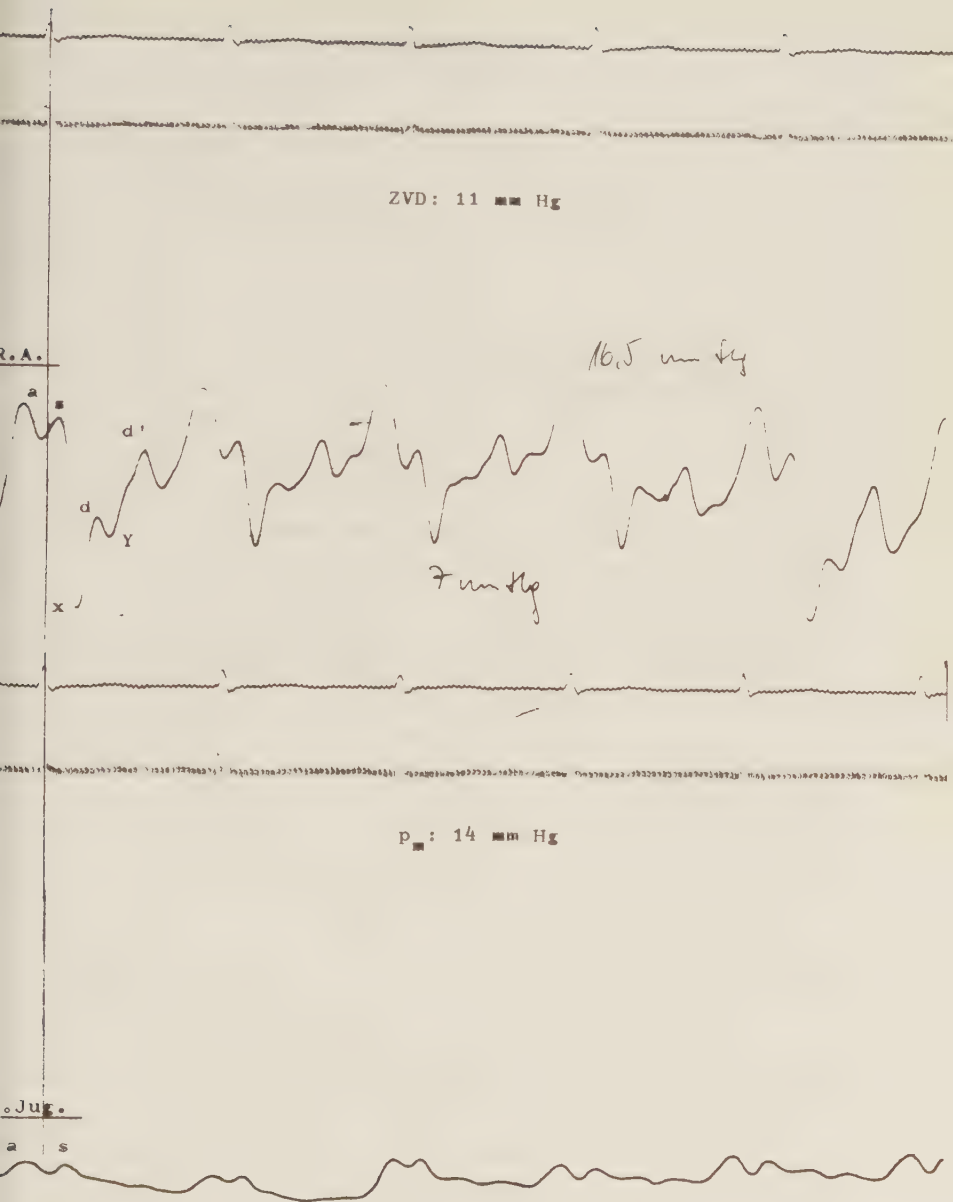


Abb.5

Abb.5: Venendruckkurven

oben: rechter Vorhof (R.A.)

unten: rechte Vena iugularis interna (R.Jug.)

Am oberen Rand der Kurven jeweils 2 Ekg-Ableitungen.

Papiervorschub: 50 mm/sec.

IV. ANAMNESE

1. Anamnese und klinischer Befund

Frau Sifriede D., 67 Jahre

Wentnerin, verwitwet.

Familienanamnese:

Der Vater starb an Blasenkrebs.

Todesursache der Mutter nicht bekannt.

Eigenanamnese:

Über Kinderkrankheiten kann Frau D. keine Angaben machen. Während des 2. Weltkriegs litt sie an Asthma bronchiale. 1971 Hysterektomie wegen Gebärmutterkrebses. Bei dieser Gelegenheit wurde eine Herzinsuffizienz festgestellt. Seit mehreren Jahren besteht ein arterieller Hochdruck. Im Mai 1973 Nierensteinkolik links. Im Sommer 73 HNO fachärztliche Behandlung wegen Geräuschempfindungen auf dem linken Ohr. Oktober 73 Abtragung eines Rektumpolypen auf der Chirurgischen Abteilung des städtischen Krankenhauses Neukölln. Verlegung auf die Innere Abteilung zur Diagnostischen Abklärung erhöhter alkalische Phosphatasewerte.

Gynäkologische Anamnese:

Menarche mit 15 Jahren, Menopause mit 44 Jahren.

Eine Lebendgeburt, keine Totgeburt.

Hysterektomie wegen Cervixkarzinoms 1971

Jetzige Beschwerden:

Rauschen auf dem linken Ohr. Zeitweise Kopfschmerzen.

Allgemeine Anamnese:

Appetit, Durst, Stuhlgehalt, Miktion: normal.

Keine Schlafstörungen. Kein Schwitzen, kein Schwindelgefühl. Kein Alkohol, kein Nikotin, regelmäßige Kaffee.

Medikamente: Lanicorⁿ, Modenolⁿ, Stulkeronⁿ.

Status praesens:

67-jährige, etwas adipöse Patientin in gutem Allgemeinzustand. Haut trocken, kein Dermographismus, Schleimhäute gut durchblutet. Ausreichender Gewebsturgor, keine Zyanose, Ödeme praesakral und praetibial.

Kopf:

Äußere Form unauffällig. Kein Klopff-, Druck- oder Stauchschmerz. Augen und Nase ohne äußerlich sichtbaren pathologischen Befund. Mundhöhle: Zahnprothesen an Ober- und Unterkiefer, Zunge feucht und nicht belegt, Tonsillen und Rachenring reizlos.

Hals:

Keine Struma, keine Lymphknoten. Geräusch über den Supraklavikulargruben.

Thorax:

Symmetrisch gebaut, gut gewölbt, ausreichend beweglich. Die Lungen sind perkutorisch und auskultatorisch ohne pathologischen Befund, normaler Stimmfrenitus.

Herz: Aktion regelmäßig, Frequenz 80/min., RR 160/90. Die relative Herzdämpfung liegt innerhalb der physiologischen Grenzen, der Herzspitzenstoß ist 1 cm innerhalb der Medioklavikularlinie zu tasten. Reine Herztöne, II. Herzton betont. Weiches frühsystolisches Geräusch mit Punctum maximum über der Herzspitze. Mammæ: unauffällig.

Abdomen:

Weiche adipöse Bauchdecken, keine Abwehrspannung, keine Resistenzen und Narben, Bruchpforten geschlossen. Normale Darmgeräusche, kein Aszites und kein Meteorismus. Leber und Milz nicht tastbar, Nierenlager klopfunempfindlich. Äußeres Genital unauffällig, in der Leistenbeuge sind keine Lymphknoten tastbar.

Wirbelsäule:

Kein Klopff- und Stauchschmerz, keine sichtbaren Verkrümmungen oder andere Formveränderungen.

Extremitäten:

Varizen an beiden Unterschenkeln.

Die Arterienpulse sind überall seitengleich tastbar.

Nervensystem:

Muskeltonus normal, kein Tremor, grobe Kraft ausreichend.

Koordination und Statik ungestört. Hirnnerven, soweit prüfbar, ohne Ausfälle. Normale, seitengleiche Eigenreflexe, Bauchdeckenreflexe sind nicht auslösbar, keine Pyramidenzeichen. Keine sensorischen Ausfälle.

Laborwerte:

Alkalische Phosphatase im Serum: 744 U/l (normal: 30 - 130), saure Phosphatase im Serum: 16,1 U/l (normal: bis 13,5). Elektrolyte, Blutzucker, Transaminasen, LDH, CPK, Bilirubin, Brom-Test: im Normbereich. β_1 -Globulinfraktion etwas erhöht, sonst normale Plasmaproteine. BSG: 30/41. Un auffälliger hämatologischer Befund. Urinstatus: einige Erythrozyten und Leukozyten im Sediment.

Ophthalmologischer Befund des Augenhintergrundes:
Fundus hypertonicus I.

Audiometrischer Befund:

Beidseits leichte Schallempfindungsstörung.

2. Röntgenologischer Befund

Die Röntgenaufnahmen (Abb. 1 und 2) zeigen einen massiven Befall der gesamten Schädelkalotte: sie ist stark aufgetrieben, die Dicke beträgt stellenweise über 2 cm. Die unregelmäßige Struktur der Spongiosa verleiht dem Knochen ein wolziges Aussehen, neben größeren kalkdichten Arealen finden sich Aufhellungen ("kalkarmes Umbaufeld", JESSERER) mit darin befindlichen "rosinenförmigen" (WEIL) kalkdichten Herden. Es handelt sich um einen typischen Morbus Paget des Schädels.

3. Auskultationsbefund

Bei der Auskultation ist über den Fossae supraclaviculares ein niederfrequentes, kontinuierliches, periodisch an- und abschwellendes Geräusch zu hören, links stärker als rechts. Die Auskultation über den Karotidengabeln läßt dieses kontinuierliche Geräusch vermissen.

4. Phonokardiographische Ergebnisse

Die phonokardiographische Aufzeichnung (Abb. 3 und 4) läßt in beiden Frequenzgängen, in m_1 ausgeprägter als in m_2 , ein kontinuierliches Geräusch mit einem spindelförmigen systolischen Maximum von ca. 0,2 sec. Länge erkennen. Synchron zum Herzrhythmus wird das Geräusch von einer höherfrequenten Schwingungsgruppe größerer Intensität überlagert: sie folgt auf das systolische Maximum und ist von 0,05 sec. Dauer.

Die synchrone Registrierung des Karotissphygmogramms (Abb. 3) ermöglicht die Abgrenzung der Geräusche gegen sogenannte autochtone Gefäßtöne der A. carotis communis, die in derselben Gefäß-Nervenscheide verläuft wie die V. iugularis interna. Wir wissen, daß diese Töne einmal durch die während der Inzisur auftretenden Schwingungen verursacht sein können, daß sie zum anderen durch die Anspannung der Gefäßwand, während der Phase des Druckanstiegs in der Arterie, hervorgerufen werden können (Anspannungston). (19)

Es zeigt sich, daß das systolische Maximum über den Fossae supraclaviculares den Zeitraum des Druckanstiegs im simultan registrierten Sphygmogramm überdauert; die dem systolischen Maximum sich anschließende Schwingungsgruppe beginnt zeitlich (0,02 sec.) eindeutig vor der Inzisur der Pulswellenkurve. Daher können weder das systolische Maximum noch die ihm folgende Schwingungsgruppe als autochtone Geräuschescheinungen der A. carotis communis angesehen werden.

Die synchrone Aufzeichnung des Herzschalls (Abb. 4) ermöglicht erstens die zeitliche Zuordnung zu den Phasen der Herzaktionen, zweitens die Abgrenzung der Geräusche gegen möglicherweise in die Karotis fortgeleitete Herztöne oder-Geräusche.

Das systolische supraclaviculäre Geräuschmaximum beginnt mit zeitlicher Verzögerung (besonders deutlich in m_2) nach dem I. Herzton, hat in der Mitte der Systole seine größte Intensität und schwächt sich zum Ende der Systole hin etwas ab. Die sich anschließende höherfrequente Schwingungsgruppe fällt praktisch mit dem II. Herzton zusammen; allerdings ist sie von kürzerer Dauer. Man kann aber annehmen, daß es sich um einen fortgeleiteten II. Herzton handelt.

Gegen die registrierten systolischen Herzgeräusche funktioneller Art läßt sich das supraclaviculäre Maximum gut abgrenzen: Es liegt zeitlich später als das systolische Herzgeräusch, das sich direkt an den I. Herzton anschließt, ist in beiden Frequenzgängen deutlich lauter, ist spindelförmig, während das Herzgeräusch eine Decrescendoform hat, und weist in m_1 schmalere Amplituden auf.

Der diastolische Anteil des Geräusches über den Jugularvenen hebt sich in m_1 besonders deutlich linksseitig von den artefiziellen Schwingungen über der Herzbasis hinsichtlich seiner Intensität und auch hinsichtlich des Frequenzverhaltens ab.

Die Auswertung des Nitroversuchs erfolgte durch Ermittlung des jeweils größten Amplitudenausschlages der systolischen Geräuschmaxima auf der linken Seite, wobei pro Zeitintervall 5 aufeinanderfolgende Maxima mit ihrem jeweils größten Amplitudenausschlag ausgemessen wurden; für jedes Zeitintervall wurde aus den gemessenen Werten das arithmetische Mittel gebildet. (s. Tab.)

Die graphische Darstellung (Abb. 6) ergibt einen zweigipfligen Anstieg der mittleren Amplitudenmaxima, wobei der höchste Wert von 3,0 cm nach 2 1/2 Minuten gegenüber 2,1 cm vor der Inhalation des Pharmakons erreicht wird.

Es läßt sich tendenziell eine Zunahme der Geräuschintensität feststellen.

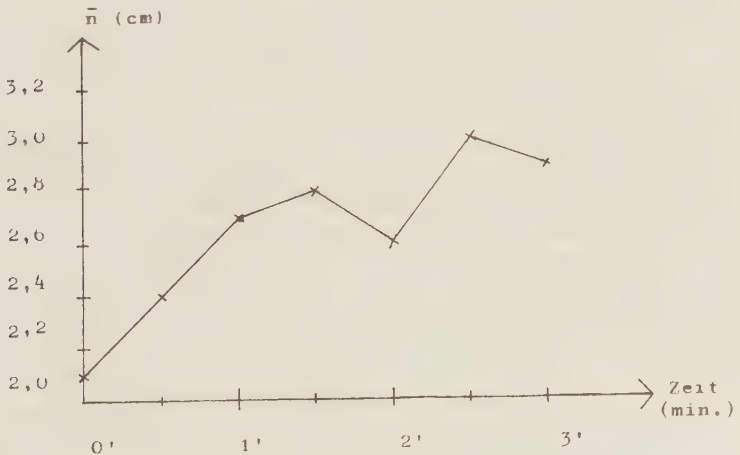
Tabelle:

Bestimmung der mittleren Amplitudenmaxima ($\bar{n}$).

min.	0'	30''	1'	1'30''	2'	2'30''	3'
cm	2,0	2,2	2,4	2,6	2,7	3,2	2,9
	2,1	2,3	2,8	2,6	2,6	3,0	2,9
	2,4	2,4	2,8	3,0	2,5	2,9	2,8
	2,2	2,8	2,9	2,7	2,6	3,1	3,0
	1,9	2,2	2,7	3,0	2,6	2,9	3,0
Σ	10,6	11,9	13,6	13,9	13,0	15,1	14,6
$\bar{n}$	2,1	2,4	2,7	2,8	2,6	3,0	2,9

Abb. 6:

Zeitlicher Verlauf der mittleren Amplitudenmaxima nach Gabe von Amylnitrit.



6. Katheterisierungsergebnisse

Katheterisierung der rechtsseitigen Inneren Jugularvene:

mittlerer Druck (p_m): 14 mm Hg. (Normalwert: 5 mm Hg).
(26)

Sauerstoffdruck (P_{O_2}): 46,7 mm Hg. (Normalwert: 33 35 mm Hg). (5)

Katheterisierung des rechten Vorhofs:

mittlerer Druck (ZVD): 11 mm Hg. (Normalwert: 2 - 5 mm Hg). (31)

Sauerstoffdruck (P_{O_2}): 45,5 mm Hg. (Normalwert: 43,1 ± 5,0 mm Hg). (9)

Es ergibt sich eine um 50 % erhöhte Sauerstoffspannung in der Jugularvene gegenüber einem normalen Wert im rechten Vorhof.

ZVD und Jugularvenendruck sind um das zwei- bis dreifache erhöht, der Jugularvenendruck in stärkerem Maße als der ZVD.

Die gemessene mittlere Druckdifferenz zwischen beiden beträgt 3 mm Hg.

Verlauf der Druckkurven: (Abb. 5)

Die Druckkurve des rechten Vorhofs (R. A. ⁺), obere Kurve) weist alle Wellen (einschließlich d') und Täler, welche auf einer normalen Venendruckkurve zu finden sind, auf.

Die Druckkurve der rechten Inneren Jugularvene (R. Jug. ⁺), untere Kurve) weist innerhalb eines Herzzyklus wesentlich geringere Druckschwankungen auf. x- und y-Tal sind nur angedeutet zu erkennen, d' fehlt. Auffallend ist die große Druckdifferenz, die während des systolischen Kollaps (x-Tal) zwischen beiden Kurven auftritt.

⁺) s. Fußnote auf S. 3

V. DISKUSSION

1. Allgemeine Vorbemerkungen

Strömungsgeräusche in den Gefäßen werden durch Turbulenzen verursacht. (20, 39) Die Faktoren, die eine turbulente Strömung bedingen, sind zusammengefaßt in den physikalischen Größen, aus denen sich die Reynoldssche Zahl (Re) zusammensetzt:

$$Re = 2 \times r \times \bar{v} \times \frac{\rho}{\eta}$$

Re = Reynoldssche Zahl

$\bar{v}$ = mittlere Strömungsgeschwindigkeit

ρ = Flüssigkeitsdichte

η = Viskosität

Die Reynoldssche Zahl stellt eine dimensionslose Größe dar; wird ein bestimmter kritischer Wert überschritten, geht die laminare Strömung in eine turbulente über.

Unter physiologischen Bedingungen herrscht im menschlichen Kreislaufsystem eine laminare Strömung vor, mit Ausnahme der herznahen Anteile der Aorta und der Arteria pulmonalis. (39) Treten Gefäßgeräusche auf, muß eine oder mehrere der oben genannten Größen eine Änderung erfahren haben.

Allgemein bekannt sind Venengeräusche bei schwereren Anämien (Abb. 7). Infolge der verringerten Erythrozytenzahl ist die Viskosität (η) des Bluts herabgesetzt, während die mittlere Strömungsgeschwindigkeit ($\bar{v}$) durch die kompensatorische Vermehrung des Herzminutenvolumens erhöht wird. (33)

Darüber hinaus sind Venengeräusche beschrieben worden bei Hyperthyreose, bei Schwangerschaft und bei hyperkinetischem Herzsyndrom. (37) - Nichts von alledem trifft auf unsere Patientin zu. Gleichwohl muß auch bei ihr eine Veränderung der Hämodynamik vermutet werden.

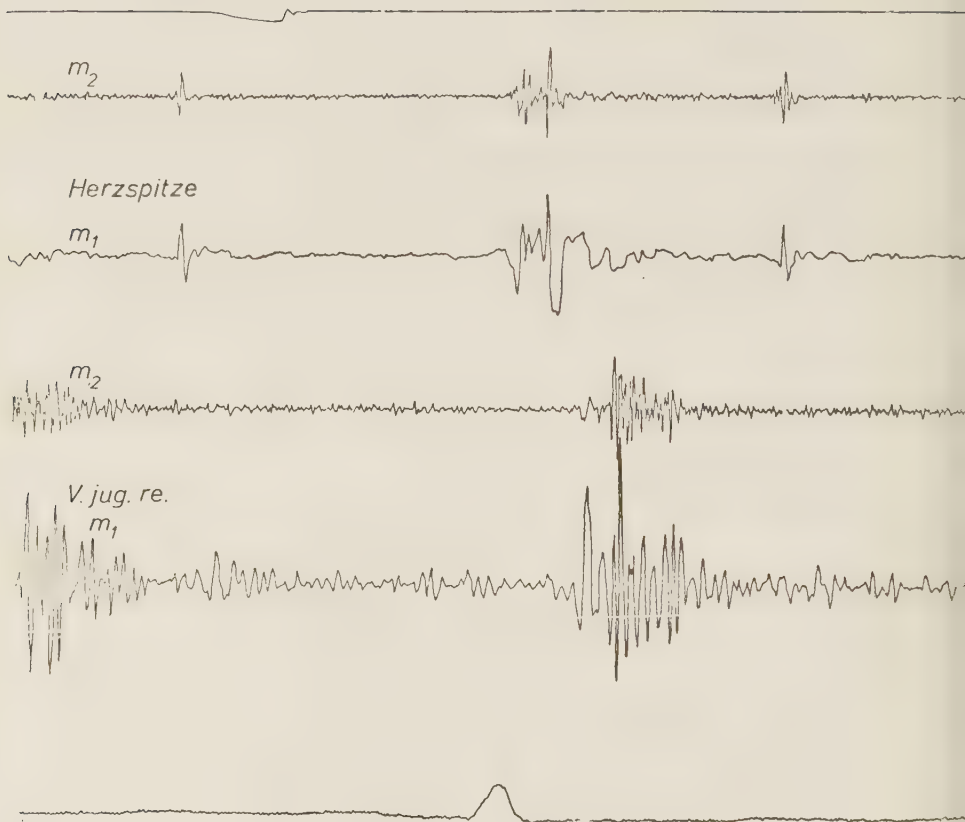


Abb.7

Abb.7:

Normensausen bei Anämie

Phonokardiogramm der Herzspitze und des rechten Bulbus iugularis.

Kanal 1 und 2: Herzspitze,

Mikrophonauflagestelle: 5.ICR,
3 cm medial der MCL

Frequenzgänge: m_2 und m_1

Kanal 3 und 4: rechter Bulbus iugularis,

Mikrophonauflagestelle: rechte
Fossa supraclavicularis

Frequenzgänge: m_2 und m_1

Kanal 5:

Ableitung II des Extremitäten-Ekgs

Papiervorschub: 100 mm/sec.

Diese Aufnahme wurde freundlicherweise von Herrn Prof.
Dr. Klaus Holldack zur Verfügung gestellt.

Wie nun sehen die hämodynamischen Veränderungen und die ihnen zugrunde liegenden pathologisch - anatomischen Veränderungen beim Morbus Paget aus?

2. Besprechung der Literatur

Aus ätiologisch nach wie vor nicht geklärten Gründen ⁺) kommt es gehäuft zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr ⁺⁺) zu einem vermehrten Ab- und Umbau eines oder mehrerer Knochen (monostotisch oder polyostotisch) mit Erhöhung der Hydroxyprolinausscheidung im Urin, Heraufsetzung der alkalischen und sauren (34) Phosphatase im Serum und Veränderungen der Knochenstruktur: Übergang von der feinen, lamellären in eine grobe, mosaikartige Spongiosastruktur, Aufsplitterung der Kortikalis und Verdickung des Knochens insgesamt. (38)

In neuester Zeit wurden diese Strukturveränderungen des Knochens mit bestimmten Veränderungen in der biochemischen Zusammensetzung des Bindegewebes in Zusammenhang gebracht: Nach der Arbeit von FRANCIS und Mitarbeitern geht die Erkrankung mit der Vermehrung eines bestimmten Kollagenanteils in der Haut einher, so daß von diesen Autoren der Morbus Paget als Systemerkrankung des Bindegewebes angesehen wird. (15)

Neben diesen bindegewebigen Veränderungen kommt es zu einer starken Vermehrung der Blutgefäße in diesem Gebiet. Wegen des erhöhten O₂- Gehaltes im Blut der ableitenden Venen wurden zahlreiche arterio-venöse Anastomosen in den befallenen Knochen vermutet, (32) sie konnten jedoch bei zahlreichen Autopsien von Leichen mit Morbus Paget durch RUTISHAUER und VEYRAT anatomisch nicht

⁺) Häufigkeit im Autopsiegut: 3 % aller Leichen über 40 Jahre. (38)

⁺⁺) In einem neueren Artikel wurden von BARKER und Mitarbeitern neben erblichen Faktoren Störungen in der kindlichen Skelettentwicklung vermutet. (4)

nachgewiesen werden, (30) RHODES schließlich hat die Existenz von arterio-venösen Anastomosen mit Hilfe einer speziell entwickelten Radioisotopentechnik widerlegt. (28) Nachgewiesen ist hingegen eine starke Zunahme der Arteriolen, Kapillaren und venösen Sinus. (25) Neuerdings wird diese Erkrankung als primäre Hyperplasie des arteriellen Schenkels mit sekundärer Insuffizienz des venösen Abflusses über die Knochenmarkgefäße gedeutet. (10)

Aus dieser vermehrten Vaskularisation des Knochens ergibt sich eine Erhöhung des Blutflusses in den zu- und ableitenden Gefäßen.

Die ersten systematischen hämodynamischen Untersuchungen bei Morbus Paget wurden 1945 von EDHOLM und Mitarbeitern durchgeführt. (12) Sie entwickelten eine Methode zur Messung des Blutflusses in verschiedenen Extremitätenknochen. Sie klemmten die jeweilige Extremitätenarterie unmittelbar nach Abgang der Aa. nutriciae des zu untersuchenden Knochens mit einer Druckmanschette ab und stellten mittels eines Pletysmographen die Volumenzunahme in dem betreffenden Gliedabschnitt fest. Da die Volumenzunahme ausschließlich durch Zufluß aus den Aa. nutriciae erfolgt, konnte der Knochenfluß unmittelbar gemessen werden, wobei noch die Blutversorgung von den periostealen Gefäßen her berücksichtigt werden mußte. Durch Vergleich mit der kontralateralen, gesunden Extremität war es möglich, den Grad der Durchblutungszunahme im vom Morbus Paget befallenen Knochen festzustellen. Es zeigte sich, daß die Knochendurchblutung in den erkrankten Knochen um ein Vielfaches erhöht war, in einem Fall um das Zwanzigfache.

In einer späteren Untersuchung stellten EDHOLM und seine Mitarbeiter eine direkte Korrelation zwischen dem Ausmaß der röntgenologischen Veränderung und der Höhe des Blutflusses fest. Patienten, deren Krankheit in einem inaktiven Stadium war, angezeigt durch normale

alkalische Phosphatasewerte, hatten praktisch keine erhöhten Blutflußwerte. (13)

Von Interesse bei diesen Ergebnissen sind die Auswirkungen auf den übrigen Kreislauf. Bereits 1922 berichtete CONE über ein gehäuftes Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen. KAY, SIMPSON und RIDDOCH fanden 1934 erhöhte Blutdruckamplituden bei zahlreichen Patienten mit Morbus Paget. (12) Die ausführlichsten statistischen Angaben über kardiovaskuläre Erkrankungen bei Morbus Paget fanden wir bei ACAR und Mitarbeitern, die 190 Fälle untersuchten. Dabei entdeckten sie in 28 % Herzinsuffizienzen, in 40 % Herzvergrößerungen und in 65 % der Fälle Ekg-Veränderungen. In röntgenologischen und histologischen Untersuchungen stellten die Autoren starke Kalkablagerungen in den Gefäßen fest, bei generalisiertem Befall in über 80 %, bei lokalisiertem Befall in immerhin noch 29 % der Fälle. Folgeerkrankungen waren hier in 52 % arterielle Hypertonie und in 30 % Koronainsuffizienz. (1)

EDHOLM hat bei einem Patienten mit generalisierter Osteodystrophia deformans und schwerster Herzinsuffizienz das Herzminutenvolumen (HMV) gemessen und hier eine Erhöhung auf 13,3 l/min. festgestellt, wodurch die Herzinsuffizienz ihre Erklärung in der Volumenüberlastung gefunden haben dürfte.

Den direkten Zusammenhang mit der Knochenerkrankung konnte EDHOLM durch Abklemmen der befallenen Gliedmaßen beweisen: Es ergab sich, daß das HMV in Abhängigkeit von der Anzahl der abgeklebten Gliedmaßen sank, außerdem verkleinerte sich die Blutdruckamplitude; die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz, die bei der Erkrankung regelmäßig verkleinert ist, vergrößerte sich hierbei.

HOWARTH (23) fand in einer späteren Untersuchungsreihe

mit 13 Fällen eine HMV - Erhöhung bei insgesamt 6 Patienten. Hierbei zeigte es sich, daß die Auswurfserhöhung des Herzens abhängig war von der Ausdehnung der pathologischen Veränderungen. Der geringste Skelettbefall bei einem dieser 6 Patienten betrug 35 %. Patienten, deren Krankheit sich in einem inaktiven Stadium befand (normaler alkalische Phosphatasewert), hatten keine HMV - Erhöhung, auch wenn röntgenologisch Skelettveränderungen größeren Ausmaßes vorlagen. Andererseits bedeutet eine große Aktivität (hoher alkalische Phosphatasewert) eines nur lokalisierten Knochenprozesses keine Zunahme des HMV.

Ein für uns besonders interessanter Befund der eben genannten Autorin ist der erhöhte Druck in den Jugularvenen gegenüber einem normalen Blutdruck im rechten Vorhof an Patienten, bei denen der Schädel befallen war: Diese Erscheinung haben wir auch bei arteriovenösen Aneurysmen des Gehirns und der Hyperthyreose, beides Erkrankungen, die mit einer Erhöhung des Blutumschlages einhergehen, was bei letzterer zur Entstehung von venösen Geräuschen führen kann. HOLDEN berichtet bei Fällen von arterio - venösen Aneurysmen des Gehirns von Geräuschen, die über dem Schädel auskultierbar und phonokardiographisch darstellbar waren. (18) Aber auch bei der Anämie und dem hyperkinetischen Syndrom kommt es infolge des vermehrten venösen Rückflusses zu einer Druckerhöhung im venösen System (Erhöhung des ZVD); (7) bei beiden Erkrankungen tritt das Nonnensausen auf. - Es ist geradezu verwunderlich, daß über Jugularisgeräusche bei der Osteodystrophia deformans des Schädels bisher nichts berichtet worden ist.

Fassen wir zusammen:

In den von der Osteodystrophia deformans befallenen Knochen kommt es zu einer beträchtlichen Mehrdurchblutung.

Der O_2 - Gehalt in den ableitenden Venen ist erhöht.

Je nach Ausprägungsgrad resultiert eine Erhöhung des Gesamtblutums mit vergrößertem HMV.

Beim Morbus Paget des Schädels ist durch den vermehrten venösen Rückfluß der Druck in den Jugularvenen erhöht.

3. Diskussion der eigenen Ergebnisse

Unsere Patientin zeigt Strömungsgeräusche über den Jugularvenen, damit liegt bereits ein Hinweis auf einen erhöhten Blutfluß bzw. auf eine Erhöhung der mittleren Strömungsgeschwindigkeit ($\bar{v}$) vor (s. die eingangs dargestellten Bedingungen für die Entstehung von Strömungsgeräuschen).

Diese Annahme wird durch zwei Ergebnisse gestützt:

1. Der Sauerstoffgehalt in der V. iugularis interna ist etwa um die Hälfte erhöht. Wenn man voraussetzt, daß der O_2 -Verbrauch des erkrankten Schädelknochens nicht kleiner geworden ist - er ist eher größer geworden (s. Fußnote ⁺) -, bedeutet dies, daß das Blutangebot und damit der venöse Rückfluß in dieser Größenordnung erhöht sein muß.

2. Der mittlere Druck in der V. iugularis interna liegt mit 14 mm Hg ganz erheblich über dem Normalwert.

In unserem Fall stellt die Erhöhung des ZVD auf 11 mm Hg die Aussagekraft dieses zweiten Maßwertes allerdings in Frage.

Wir müssen für die Erhöhung des ZVD im wesentlichen die bei unserer Patientin vorhandene Herzinsuffizienz verantwortlich machen. Der erhöhte Druck in der Vena cava setzt sich natürlich in die Jugularvenen fort, da es sich hierbei um ein System kommunizierender Röhren handelt. (31)

⁺) Auf einen erhöhten Umsatz weist die vermehrte Osteophyten- und Osteoklastentätigkeit hin. (28) Außerdem ist die Temperatur über den Knochen erhöht. (28, 12)

Dieser Rückstau-effekt auf die Jugularvenen erklärt jedoch nicht die signifikante Druckdifferenz von 3 mm Hg zwischen Vorhof und Jugularvene, welche selbst für normale Kreislaufverhältnisse relativ groß erscheint (Normalwert für den rechten Vorhof 2 - 5 mm Hg, für die V. jugularis interna 5 mm Hg). Wenn man nämlich bedenkt, daß der Druckabfall im venösen System von der Peripherie zu den Hohlvenen in erster Linie durch die Pumpleistung des Herzens gewährleistet ist, (8) so ist nicht einzusehen, daß bei einer verringerten Pumpleistung des Herzens diese Druckdifferenz plötzlich größer als bei normaler Pumpleistung sein soll. - Wir können daher mit einer gewissen Berechtigung wie HOWARTH die Erhöhung des Druckes in der Jugularvene zumindest teilweise auf einen erhöhten Blutfluß zurückführen.

Dieser Blutfluß erreicht nach unseren phonokardiographischen Ergebnissen in der Systole sein Maximum (systolisches Geräuschmaximum). Auch dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen unserer Venendruckmessungen: Während der ZVD auf der Druckkurve Abb. 5) während der Systole, 0,12 sec. nach der R-Zacke des Ekgs, seinen tiefsten Wert erreicht, seinen höchsten dagegen am Ende der Diastole, fällt der Druck in der Jugularvene erst allmählich, gegen Ende der Diastole hin, wellenförmig ab, so daß die größte Druckdifferenz zwischen Halsvene und rechtem Vorhof in der Systole, zum Zeitpunkt des systolischen Maximums liegt.

Die hämodynamische Grundlage für das systolische Maximum bildet der sogenannte systolische Kollaps (x-Tal): Durch das schnelle Senken der Ventilebene wird eine plötzliche, zentrale Druckverringerung erreicht, die den Druckgradienten gegenüber der Peripherie erhöht und damit die Kraft, von der das Flußvolumen bzw. die mittlere Strömungsgeschwindigkeit abhängt. (3)

Normalerweise wird das Maximum des Nonnensausens zeitlich der ersten Phase der Diastole zugeordnet, da während dieser Phase der größte Rückfluß zum Herzen erfolgt. (20) Der diastolische Anteil des venösen Rückflusses beträgt nach den experimentellen Untersuchungen BRECHERS bei normalfrequentem Herzen 57 % des gesamten Rückflusses. (8)

Wir müssen aber berücksichtigen, daß normalerweise während des systolischen Kollapses keine so große Druckdifferenz zwischen rechtem Vorhof und Jugularvene auftritt, wie dies bei unserer Patientin der Fall ist. Der Druckabfall in der V. iugularis entspricht unter normalen Verhältnissen auch während des systolischen Kollapses weitgehend dem des rechten Vorhofes; (20) bei unserer Patientin kommt es jedoch während des systolischen Kollapses in der Jugularvene im Gegensatz zu dem erheblichen Druckabfall im rechten Vorhof zu keiner nennenswerten Drucksenkung. - Unter diesen besonderen Kreislaufverhältnissen weist das Nonnensausen demnach seine größte Intensität während der Systole auf.

Einen letzten sicheren Hinweis auf die Entstehung dieser Geräusche liefert der positive Ausfall des Nitroversuchs: Durch Gefäßerweiterung bewirkt Amylnitrit eine Erhöhung des Blutflusses, was sich in der Verstärkung der Geräuschamplituden (27) niedergeschlagen hat. Der gleiche Effekt hat sich auch bei den Untersuchungen venöser Geräusche durch VEYRAT bei Gabe von Amylnitrit gezeigt. (37)

Einen ~~gegen~~ teiligen Effekt konnten EDHOLM und Mitarbeiter bei einem Versuch mit Adrenalin erzielen: Nach Adrenalinapplikation verengten sich die Knochengefäße derart, daß der Blutfluß auf normale Werte zurückging. Bei Kenntnisnahme dieses Versuchs stand unsere Patientin jedoch leider nicht mehr für weitere Untersuchungen zur Verfügung.

Sicher ist unsere Patientin nicht der einzige Fall mit Morbus Paget des Schädels, bei dem das Nonnensausen auftritt, und wir sind überzeugt, daß es, würde darauf geachtet, künftig öfter festgestellt werden würde.

4. Komplikationen

Da Komplikationen in der Literatur mit einer großen Häufigkeit angegeben werden, stellt sich die Frage, ob durch den Morbus Paget pathologische Folgeerscheinungen bei unserer Patientin aufgetreten sind.

An erster Stelle werden in der Literatur kardiovaskuläre Komplikationen genannt. - An kardiovaskulären Befunden sind bei unserer Patientin ein arterieller Hochdruck mit Fundus hypertonicus I und Anzeichen einer Herzinsuffizienz mit praesakralen und -tibialen Ödemen, erhöhtem ZVD und Kurzatmigkeit beim Treppensteigen zu nennen. Die Thoraxaufnahme zeigt allerdings keine wesentlich vermehrte Lungengefäßzeichnung oder Herzvergrößerung, was jedoch ohne weiteres auf die seit längerem durchgeführte Digitalisierung zurückgeführt werden kann. Der Hochdruck besteht seit mehreren Jahren und wird seit einiger Zeit behandelt. Die Ursache ist ungeklärt, gegen eine essentielle Hypertonie spräche eventuell das späte Manifestationsalter bei dieser Patientin. (11) ACAR deutet die gehäuft auftretende Hypertonie beim Morbus Paget als Folgeerscheinung einer frühzeitig einsetzenden Gefäßverkalkung ⁺), bedingt durch die Störung des Knochenstoffwechselgleichgewichts. (1) Es lassen sich jedoch keine eindeutigen Zeichen einer vorzeitig einsetzenden Gefäßverkalkung bei der Patientin feststellen. Dennoch läßt die hohe Blutdruckamplitude bei nur gering erhöhtem diastolischen Druck (RR: 160/90) durchaus an einen Elastizitätshochdruck denken. (6) Über die Erhöhung der Blutdruckamplitude wird praktisch in sämtlichen Veröffentlichungen über kardiovaskuläre Komplikationen des Morbus Paget berichtet.

⁺) Sowohl im Sinne einer verkalkenden Atherosklerose als auch im Sinne einer MÖNCKEBERGschen Media-
verkalkung.

Die Frage nach der Ursache der Insuffizienzerscheinungen des Herzens läßt sich eher beantworten: Da ausschließlich der Schädel, der nur 11 % des Gesamtskeletts ausmacht, erkrankt ist, HMV-Erhöhlungen aber nur bei Patienten mit ausgedehnterem Skelettbefall (mindestens 35 %) gemessen wurden, (23) erscheint eine Herzinsuffizienz durch Volumenüberlastung weniger wahrscheinlich. Läge tatsächlich ein erhöhtes HMV vor, so müßte man bei insuffizientem Herzen auch in Ruhe eine gewisse Tachykardie fordern. Die Herzfrequenz der Patientin beträgt aber in Ruhe 80/min. Dagegen kann man annehmen, daß eine Herzinsuffizienz durch die Drucküberlastung (die systolischen Blutdruckwerte lagen nach Angaben der Patientin über 200 mm Hg) hervorgerufen worden ist.

Ein Nebebefund, der auf die Formveränderungen der Schädelknochen zurückgeführt werden kann, ist eine Schallempfindungsstörung des linken Ohres, verbunden mit einem störenden Rauschen auf diesem Ohr, sowie häufig auftretender Kopfschmerz. (36, 24) In der Literatur wird über Deformierungen der Schnecke und Beeinträchtigungen des Hörnerven innerhalb des inneren knöchernen Gehörgangs berichtet. Auch treten als Folge von Felsbeinveränderungen Schalleitungsstörungen auf. (36)

Die Pathogenese der Kopfschmerzen wurde durch die angiographischen Untersuchungen SIMONS und Mitarbeitern erhellt: Nach ihren Ergebnissen ist der Kopfschmerz die unmittelbare Folge der Umverteilung in der Blutversorgung zugunsten der A. carotis externa und zuungunsten der A. carotis interna, wobei zusätzlich noch atheromatöse Läsionen des Gehirns einen den Kopfschmerz begünstigenden Begleitumstand darstellen sollen. (35)

5. Therapie

Der erhöhte alkalische Phosphatasewert deutet darauf hin, daß die Schädelveränderungen fortschreiten. Da auch die Schädelbasis betroffen ist, besteht die Gefahr der Kompression der Medulla oblongata durch eine Foramen magnum - Einengung. Es stellt sich daher die Frage nach therapeutischen Konsequenzen. - Sie läßt sich jedoch beim derzeitigen Stand der Diskussion nicht ohne weiteres beantworten.

Nach einer Literaturübersicht im "Lancet" blieben frühere Therapieansätze mit Vitamin D und konträren Sexualhormonen unbefriedigend und sind verlassen worden. (40) Die Gabe von Calcitonin beeinflusst den Krankheitsablauf durchaus günstig, (14) ist aber wenig praktikabel, weil täglich mehrere intravenöse Injektionen erforderlich sind und außerdem fragwürdig, da als Nebenwirkungen Osteoporose mit Knochendeformierungen und Allergisierungserscheinungen auftraten. (40)

Zur Zeit kommen entweder Diphosphonate oder die Zytostatika Actinomycin D und Mithramycin in Frage. (40, 16) Den Berichten zufolge nehmen beide Wirkstoffgruppen einen günstigen Einfluß auf den Krankheitsablauf. (2, 29) Bei den Diphosphonaten sieht man aber die Gefahr einer gestörten Mineralisation der übrigen gesunden Knochen bei der Gabe der verwendeten Dosen, d.h. die knochenschädigende Wirkung auf das Skelettsystem ist in ihrem Ausmaß noch nicht abzusehen. (29, 17)

Bei den Zytostatika sind die Nebenerscheinungen bekannt und deshalb auch leichter zu kontrollieren; da Erfolge schon bei der Gabe von kleinen Dosen verzeichnet wurden, bietet sich eine Therapie mit Mithramycin nach den Vorschlägen von AITKEN und LINDSAY (2) am ehesten an.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Nonnensausen findet man häufig bei Erkrankungen, welche mit einer Erhöhung des Blutumlaufs einhergehen.

In den von Morbus Paget befallenen Knochen kommt es zu einer hochgradigen Vermehrung der Blutgefäße, was die Erhöhung des lokalen Blutflusses, bei ausgedehnterem Befall auch des Gesamtblutumlaufs zur Folge hat.

Bei einer Patientin mit einem ausgedehnten Morbus Paget des Hirnschädels wurde ein kontinuierliches Geräusch über den Jugularvenen entdeckt, das als Nonnensausen beschrieben wird. Die phonokardiographische Untersuchung ergibt, daß es sich um ein eigenständiges Geräusch handelt, das während der Systole seine größte Intensität aufweist.

Das Geräusch wird als ein durch einen erhöhten jugulären Blutfluß hervorgerufenen Strömungsgeräusch gedeutet.

Druckmessungen und Sauerstoffbestimmungen in der rechten Vena iugularis interna und im rechten Vorhof bestätigen diese Annahme.

Es wird der Einfluß Amylnitrits auf das Geräusch untersucht: Im Phonokardiogramm läßt sich eine Zunahme der Intensität feststellen.

Die in der Literatur beschriebenen hämodynamischen Veränderungen bei der Osteodystrophia deformans des Schädels stimmen mit unseren eigenen Ergebnissen überein.

Es wird diskutiert, ob bei der Patientin mögliche pathologische Folgeerscheinungen aufgetreten sind und welche Möglichkeiten der Therapie zur Verfügung stehen.

VII. LITERATURÜBERSICHT

1. ACAR, J.,
F. DELBARRE,
M. WAYNBERGER
Les complications cardiovascu-
laires de la maladie osseuse de
Paget.
Arch. Mal. Coeur. Vaiss. I. 659
(1968)
2. AITKEN, J. M.,
R. LINDSAY
Mithramycin in Paget's disease.
Lancet II, 1177 (1973)
3. ALTMANN, R.
Über den Entstehungsmechanismus
des systolischen Kollapses des
Venenpulses.
Z. Kreisl. - Forschung, 43, 728
(1954)
4. BARKER, D. J.,
M. J. BARKER
Paget's disease as hereditary
defect of connective tissue.
Lancet II, 158 (1974)
5. BETZ, E.
in: Der Hirnkreislauf (Hrsg.
GÄNSHIRT, H.), 422
G. Thieme - Verlag, Stuttgart
(1972)
6. BOCK, K. D.
in: Hochdruck, ein Leitfaden für
die Praxis. 24
G. Thieme - Verlag, Stuttgart
(1969)
7. BOLLINGER, A.
in: Klinische Pathophysiologie
(Hrsg. SIEGENTHALER, W.). 634
G. Thieme - Verlag, Stuttgart
(1973)
8. BRECHER, G. A.
Cardiac variations in venous
return studied with a new bristle
flowmeter.
Am. J. Physiol. 176, 423 (1954)
9. BÜHLMANN, A. A.
in: Klinische Pathophysiologie
(Hrsg. SIEGENTHALER, W.) 666,
G. Thieme - Verlag, Stuttgart
(1973)
10. DEMMLER, K.
Die Vaskularisation des Paget-
Knochens.
Dtsch. Med. Wo.schr. 96, 91
(1974)
11. DENGLE, H. J.,
G. W. BACHMANN
in: Innere Medizin (Hrsg.
SCHETTLER, G.) I, 177
G. Thieme - Verlag, Stuttgart
(1972)

12. EDHOLM, O. G.,
S. HOWARTH,
J. Mc MICHAEL
Heart failure and bone blood
flow in osteitis deformans.
Clin. Sc. 5, 249 (1945)
13. EDHOLM, O. G.,
S. HOWARTH
Studies on the peripheral
circulation in osteitis defor-
mans.
Clin. Sc. 12, 277 (1953)
14. EISMANN, J. A.,
J. M. XIPPEL,
J. G. SLOMANN,
G. JERUMS,
T. J. MARTIN
Treatment of Paget's disease
of bone with porcine calcitonine.
Med. J. Aust. I, 564 (1974)
15. FRANCIS, M. J.,
R. SMITH
Evidence of generalized connec-
tive tissue defect in Paget's
disease of bone.
Lancet I, 841 (1974)
16. HAAS, H. G.,
Morbus Paget.
Dtsch. Med. Wo.schr. 96, 1412
(1971)
17. HERXHEIMER, H.,
M. SCHWAB,
H. W. SPIER
(Hrsg.) Weitere Fortschritte
bei der Behandlung des Morbus
Paget.
Der Arzneimittelbrief 52 (1973)
18. HOLDEN, A. M.,
Congestive heart failure from
intracranial artetiovenous
fistula in infancy.
Pediatrics 49, 30 (1972)
19. HOLLDACK, K.,
in: Lehrbuch der Auskultation
und Perkussion. 117
G. Thieme-Verlag, Stuttgart
(1974)
20. HOLLDACK, K.,
D. WOLF
in: Atlas und kurzgefaßtes
Lehrbuch der Phonokardiographie
und verwandter Untersuchungs-
verfahren. 67, 303
G. Thieme-Verlag, Stuttgart
(1974)
21. HOLLDACK, K.,
Klinische Bedeutung der Aus-
kultation mit elektronischen
Verstärkern.
Zeitschrift f.d. ges. Inn. Med.
28, 606 (1973)
22. HOLLDACK, K.,
E. SCHIFFNER
Fortschritte in der Auskulta-
tion.
Fortschr. d. Med. 89, 899 (1971)

23. HOWARTH, S. Cardiac output in osteitis deformans.
Clin. Sc. 12, 271 (1953)

24. JESSERER, H. Erkrankungen und Probleme aus den Grenzgebieten der Inneren Medizin.
IV. Die Pagetsche Erkrankung.
Med. Klin. 54, 2151 (1959)

25. LEQUINE, J.,
 H. DENOLINE Circulatory dynamics in osteitis deformans.
Circulation 12, 215 (1955)

26. LÜBBERS, D. W. in: Der Hirnkreislauf (Hrsg. GÄNSHIRT, H.) 232
G. Thieme - Verlag, Stuttgart (1973)

27. RAUTENBERG, E. Über pharmakodynamisch-phono-kardiographische Testverfahren.
Ergebn. d. Inn. Med. 25, 75 (1967)

28. RHODES, B. A. Absence of anatomic arterio-venous shunts in Paget's disease of bone.
N. Engl. J. Med. 287, 686 (1972)

29. RUSSELL, R. G. G.,
 R. SMITH,
 C. PRESTON,
 R. J. WALTON,
 C. G. WOODS Diphosphonate in Paget's disease.
Lancet I, 894 (1974)

30. RUTISHAUER, E.,
 R. VEYRAT La vascularisation de l'os pagétique.
Presse med. 62, 654 (1954)

31. RUTISHAUER, W.,
 H. P. KRAYENBUHL,
 P. WIRZ,
 E. LÜTHY in: Klinische Pathophysiologie (Hrsg. SIEGENTHALER, W.), 492
G. Thieme - Verlag, Stuttgart (1973)

32. SCHOEN, R.,
 W. TISCHENDORF in: Handbuch der Inneren Medizin (Hrsg. BERGMANN, G. W., W. FREY, H. SCHWIEGK) IV, 823,
Springer - Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg (1954)

33. SCHNEIDER, M. in: Physiologie des Menschen. 91, Springer - Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg (1971)

34. SIEGENTHALER, W. in: HEGGLIN, R., Differential-diagnose Innerer Krankheiten. 803,
G. Thieme - Verlag, Stuttgart (1975)

35. SIMON, L.,
R. LABAUGE,
F. BLOTMAN,
J. CLAUSTRE,
P. MAHINI
Crâne pagétique et hémotransformation carotidienne externe.
Rev. Rhum. Osteoartic. 41, 143
(1974)
36. SPARROW, L.,
A. J. DUVALL
Hearing loss and Paget's disease.
J. Laryng. Otol. 263, 393 (1972)
37. VEYRAT, C.,
D. KALMANSON,
P. CORONE,
P. CHICHE
Le souffle veineux jugulaire.
Arch. Mal. Coeur. Vaiss. 61, 659
(1968)
38. WEIL, S.
in: Handbuch der Orthopädie
(Hrsg. HOHMANN, G.) I, 259
G. Thieme - Verlag, Stuttgart
(1957)
39. WETTERER, E.
in: Kurzgefaßtes Lehrbuch
der Physiologie (Hrsg. KEIDEL,
W. D.) 101,
G. Thieme - Verlag, Stuttgart
(1970)
40. Editorial
Treatment of Paget's disease
of bone.
Lancet I, 955 (1971);
I, 1043 (1972)

Für die hilfreichen Ratschläge
und die freundliche Überlassung
des Themas danke ich Herrn
Professor Dr. Klaus Holldack.

LEBENS LAUF

Am 24. 2. 1951 wurde ich als letztes von drei Kindern des Technikers Hennig Voges und seiner Frau Hedwig, geborene Sackmann, in Vallstedt, Kreis Braunschweig, geboren.

Von 1957 bis 1961 besuchte ich die Volksschule Lehdorf-Siedlung, von 1961 bis 1969 das Gymnasium Hoffmann-von-Fallersleben-Schule in Braunschweig und legte dort im Mai 1969 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1969/1970 begann ich das Medizinstudium an der Medizinischen Hochschule Hannover, an welcher ich im Sommer 1970 die naturwissenschaftliche Vorprüfung mit der Note "gut" und die ärztliche Vorprüfung im Februar 1972 mit der Note "sehr gut" bestand.

Zum Sommersemester 1972 immatrikulierte ich mich an der Freien Universität Berlin und studierte hier bis zum Frühjahr 1975 klinische Medizin. Während des Sommersemesters 1975 absolvierte ich das medizinische Staatsexamen an der Freien Universität Berlin, das ich mit der Note "sehr gut" abschloß.

Im November 1975 trete ich meine erste Medizinalassistentenstelle an.

